

09.06.00

REC'D 27 JUL 2000

WIPO

PCT

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 6月11日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第165693号

出願人

Applicant(s):

リンテック株式会社  
株式会社ティ・ティ・エス技術研究所  
東光薬品工業株式会社

REC'D 27 JUL 2000

WIPO

PCT

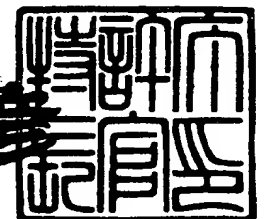
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3054050

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P99-0191  
【提出日】 平成11年 6月11日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 9/70  
【発明の名称】 水分感応性経皮吸収型製剤  
【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県浦和市辻 7 丁目 7 番 3 号 リンテック株式会社浦  
和第 3 寮 3 0 5 号

【氏名】 中原 要

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間郡毛呂山町大字長瀬字蟹沢 1 2 0 4 番地 1 号

【氏名】 関 俊暢

【特許出願人】

【識別番号】 000102980

【氏名又は名称】 リンテック株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 392023511

【氏名又は名称】 株式会社 ティ・ティ・エス技術研究所

【代理人】

【識別番号】 100091096

【弁理士】

【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】

【識別番号】 100096183

【弁理士】

【氏名又は名称】 石井 貞次

【選任した代理人】

【識別番号】 100101904

【弁理士】

【氏名又は名称】 島村 直己

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9805141

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 水分感応性経皮吸収型製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 支持体、薬物貯蔵層、透過制御膜、粘着剤層及び剥離材からなる経皮吸収型製剤であって、前記透過制御膜が該製剤の適用時に皮膚から揮散する水分により可塑化されることを特徴とする経皮吸収型製剤。

【請求項 2】 前記透過制御膜が水溶性ポリマーである請求項 1 記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 3】 前記水溶性ポリマーがポリビニルアルコールである請求項 2 記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 4】 前記薬物貯蔵層が薬物又は薬物及び賦形剤で形成される請求項 1 記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 5】 前記薬物が水溶性である請求項 4 記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 6】 前記賦形剤が水崩壊性物質である請求項 4 記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 7】 前記支持体の透湿度が  $40^{\circ}\text{C}$ 、24 時間で  $100\text{g}/\text{m}^2$  以下である請求項 1 記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 8】 前記粘着剤の透湿度が  $40^{\circ}\text{C}$ 、24 時間で  $100\text{g}/\text{m}^2$  以上である請求項 1 記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 9】 治療用薬物がニコランジル、塩酸ドパミン又は塩酸エペリゾンである請求項 1 記載の経皮吸収型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、経皮吸収型製剤に関するもので、より具体的には保存時においては透過制御膜が薬物不透過性で、薬物は薬物貯蔵層中で安定に存在し、製剤適用時に皮膚から揮散する水分により透過制御膜が可塑化することにより薬物が粘着剤層に移行し、経皮吸収させうるリザーバー型経皮吸収型製剤に関する。

## 【 0 0 0 2 】

## 【従来の技術】

従来の経皮吸収型製剤としては、薬物貯蔵層と薬物の活性化剤を薬物不透過性の膜によって分割し、適用時に使用者が不透過性膜を破壊、破裂させることにより薬物が活性化剤により粘着剤層に移行し経皮吸収させるシステムが報告されている（特開平 1 - 8 5 9 1 2）。しかし、この場合使用者が適用時に破壊、破裂させるという作業を要するため、患者のコンプライアンスの低下につながり、また製造方法が煩雑であるという欠点がある。また、粘着剤層中に薬物を含有する貼付剤の場合、薬物が粘着剤層中で不安定な化合物であると徐々に分解、劣化し長期保存性に欠け、薬物の含量低下、ひいては治療効果の低減を招くという問題があった。

## 【 0 0 0 3 】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、使用方法及び製造方法が簡便で、更には、薬物が粘着剤層中で不安定な化合物である場合でも、保存時においては薬物の分解、劣化を抑制して薬物が安定に保存され、製剤適用時に薬物が粘着剤層及び皮膚へ移行し経皮吸収させる経皮吸収型製剤を提供することを目的とする。

## 【 0 0 0 4 】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、支持体、薬物貯蔵層、透過制御膜、粘着剤層及び剥離材からなる経皮吸収型製剤であって、前記透過制御膜が該製剤の適用時に皮膚から揮散する水分により可塑化されることを特徴とする経皮吸収型製剤が、当該課題を解決することを見出し本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は以下の発明を包含する。

## 【 0 0 0 5 】

(1) 支持体、薬物貯蔵層、透過制御膜、粘着剤層及び剥離材からなる経皮吸収型製剤であって、前記透過制御膜が該製剤の適用時に皮膚から揮散する水分により可塑化されることを特徴とする経皮吸収型製剤。

(2) 前記透過制御膜が水溶性ポリマーである前記 (1) 記載の経皮吸収型製剤

(3) 前記水溶性ポリマーがポリビニルアルコールである前記 (2) 記載の経皮吸収型製剤。

(4) 薬物貯蔵層が薬物又は薬物及び賦形剤で形成される前記 (1) 記載の経皮吸収型製剤。

【0006】

(5) 前記薬物が水溶性である前記 (4) 記載の経皮吸収型製剤。

(6) 前記賦形剤が水崩壊性物質である前記 (4) 記載の経皮吸収型製剤。

(7) 前記支持体の透湿度が  $40^{\circ}\text{C}$ 、24 時間で  $100\text{g}/\text{m}^2$  以下である前記 (1) 記載の経皮吸収型製剤。

(8) 前記粘着剤の透湿度が  $40^{\circ}\text{C}$ 、24 時間で  $100\text{g}/\text{m}^2$  以上である前記 (1) 記載の経皮吸収型製剤。

(9) 治療用薬物がニコランジル、塩酸ドパミン又は塩酸エペリゾンである前記 (1) 記載の経皮吸収型製剤。

【0007】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の経皮吸収型製剤は、支持体、薬物貯蔵層、透過制御膜、粘着剤層及び剥離材からなる経皮吸収型製剤であって、前記透過制御膜が該製剤の適用時に皮膚から揮散する水分により可塑化されることを特徴とする。

「可塑化」とは「外力により物質が塑性変形、塑性流動を起こしやすくなるようにすること」であり、この場合、水分を吸収して透過制御膜が塑性流動を起こし、水分によって活性化された薬物が透過制御膜に浸透、溶解、分散又は拡散することである。

【0008】

本発明の経皮吸収型製剤において透過制御膜は、薬物貯蔵層と粘着剤層との間に位置し、製剤適用時に皮膚から揮散される水分により可塑化されることが必要で、これにより薬物、又は、薬物及び賦形剤は透過制御膜に浸透、溶解、分散又

は拡散し粘着剤層に移行し薬物が経皮吸収される。透過制御膜としては、皮膚から揮散する水分により可塑化され、製剤適用時に薬物が透過するものであればその成分は特に限定されない。このような透過制御膜としては水溶性ポリマーが挙げられるが、好ましくはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の合成高分子、可溶性デンプン、デキストリン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等の多糖類、コーンスターチ、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ゼラチン、プルラン等の天然高分子、ポリリン酸ナトリウム、水ガラス等の無機高分子であり、特にポリビニルアルコールが好ましい。

【 0 0 0 9 】

本発明の経皮吸収型製剤において薬物貯蔵層は、薬物、又は薬物及び賦形剤により形成される。

賦形剤としては、一般に使用されているものであれば特に限定されないが、好ましくは水崩壊性物質が挙げられる。ここでいう「水崩壊性物質」とは「薬物貯蔵層作製時には賦形剤として、製剤適用時には水分の存在下崩壊剤として機能する物質」のことである。このような水崩壊性物質としては、例えば、ブドウ糖、乳糖、蔗糖、デンプン、可溶性デンプン、メチルセルロース等の糖類、ポリエチレングリコール類、ポリソルベート類等が挙げられる。

薬物貯蔵層に用いられる治療用薬物としては、経皮吸収されるものであれば特に限定されないが、好ましくはニコランジル、塩酸ドパミン又は塩酸エペリゾン等のアミン系治療用薬物である。

【 0 0 1 0 】

更に、治療用薬物としては、非ステロイド系抗炎症薬、ステロイド系抗炎症薬、抗不整脈薬、抗腫瘍薬、睡眠薬、向精神薬、局所麻酔薬、強心薬、抗生物質、抗結核薬、鎮痛薬、筋肉緩和作用剤、抗喘息薬、抗コリン作用薬、血管拡張薬、抗高血圧薬、抗ヒスタミン薬、コリン作用薬、アンジオテンシン転換酵素阻害薬等の医薬品、養毛剤、脱毛防止剤等の医薬部外品、脂溶性ビタミン類、脂肪酸等の薬用化粧品等が挙げられる。

本発明の経皮吸収型製剤において使用される治療用薬物は、皮膚から揮散する水分により可塑化された透過制御膜に浸透、溶解、分散又は拡散することが必要

である。

#### 【0011】

薬物貯蔵層中には、必要に応じて、カオリン、タルク、ベントナイト、酸化チタン、炭酸水素カルシウム、硫酸アルミニウム、無水ケイ酸、酸化亜鉛、シリカ、アルミナ等の添加剤；BHT、BHA、グアヤコールエステル、ノルジヒドログアヤレチック酸等の酸化防止剤；クロタミトン、ベンジルアルコール、エタノール、ジエチルセバケート、ミリスチン酸イソプロピル等の吸収促進剤等を添加してもよい。

薬物貯蔵層を本発明の経皮吸収型製剤中に保持するために、薬物貯蔵層の上部又は外部を支持体で覆う必要がある。

#### 【0012】

本発明の経皮吸収型製剤において支持体としては、薬物不透過性、不透湿性のものであれば特に限定されないが、40℃、24時間後の透湿度（JIS Z 0208「防湿包装材料の透湿度試験方法（カップ法）」に準ずる）が $100\text{g}/\text{m}^2$ 以下のものが好ましい。このような支持体としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン等のフィルムやシート、更にこれらの2種以上を用いた積層シートが挙げられる。

#### 【0013】

本発明の経皮吸収型製剤において粘着剤としては、皮膚貼付可能で、透湿性であればその成分は特に限定されないが、40℃、24時間後の透湿度が $100\text{g}/\text{m}^2$ 以上のものが好ましい。このような粘着剤としては、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤又はシリコン系粘着剤等が挙げられる。粘着剤層には、上記粘着剤のほか、必要に応じて、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、芳香族炭化水素樹脂、脂肪族炭化水素樹脂、石油樹脂、エステルガム、油脂性フェノール樹脂等の粘着付与剤、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、ポリブテン、イソポリブテン、流動パラフィン、スクワレン、シリコン油、オリーブ油、大豆油、ナタネ油、ヤシ油、牛脂等の軟化剤；カオリン、タルク、ベントナイト、酸化チタン、炭酸水素カルシウム、硫酸アルミニウム、無水ケイ酸、酸化亜鉛、シリカ、アルミナ等の添加剤；BHT、BHA、グアヤコールエステル、ノル



ジヒドログアヤレチック酸等の酸化防止剤；クロタミトン、ベンジルアルコール、エタノール、ジエチルセバケート、ミリスチン酸イソプロピル等の吸収助剤を含有させてもよい。

#### 【0014】

本発明の経皮吸収型製剤において剥離材としては、柔軟で薬物不透過性のものであれば特に限定されず、例えば、ポリエチレン、ポリエステル等のフィルムに剥離剤としてシリコーン樹脂を塗布したものが挙げられる。

本発明の経皮吸収型製剤の一態様として、図1（A）及び（B）に示す構造を有するものを例示することができる。

図1（A）及び（B）中、1は支持体であり、2は薬物貯蔵層であり、3は透過制御膜であり、4は粘着剤層であり、5は剥離材である。

#### 【0015】

図1に示す経皮吸収型製剤において、支持体1は薬物貯蔵層2の上部又は外部に位置し、薬物貯蔵層2を保持する役割を果たす。透過制御膜3は薬物貯蔵層2の下部に位置し、薬物の粘着剤層4への透過を制御する役割を果たす。粘着剤層4は透過制御膜3の下部に位置し、貼付剤を皮膚に接着させる役割を果たす。貼付剤を使用する際には、粘着剤層4の下部に位置する剥離材（リリースライナー）5を除去し皮膚に貼付する。

薬物貯蔵層2中に含有される薬物は透過制御膜3及び粘着剤層4を通じて経皮吸収される。

#### 【0016】

##### 【実施例】

以下、実施例及び比較例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### （実施例1）

アクリル系粘着剤（PE-300、日本カーバイド工業製）100重量部に対し、架橋剤（CK-101、日本カーバイド工業製）4.0重量部を添加し、前記全重量に対する固形重量%が40重量%となるように酢酸エチルを添加し、ディスパーにて十分に攪拌し均一溶液を調製した。この溶液を厚さ38 $\mu$ mのポリエ

チレンテレフタレートフィルムからなる剥離フィルム上に均一に塗布し、80℃の乾燥機中にて4分間乾燥させて、塗布量が $50\text{ g/m}^2$ となるように粘着剤層を形成した。ついで、透過制御膜である厚さ $25\text{ }\mu\text{m}$ のポリビニルアルコールフィルムを粘着剤層上に貼合した。

【0017】

ニコランジル10重量部をメタノール90重量部に溶解させニコランジル濃度が10% (w/w) となるように調製した。この溶液を厚さ $50\text{ }\mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートフィルム上に均一に塗布し、60℃の乾燥機中にて1分間乾燥させ、ニコランジルの含有量が約 $300\text{ mg/m}^2$ となるように薬物貯蔵層を形成した。

これを先に作製したポリビニルアルコールフィルム、粘着剤層及び剥離材と貼合し、経皮吸収型製剤を作製した。

【0018】

(実施例2)

実施例1の薬物貯蔵層の作製において、ニコランジルの塗布量を約 $300\text{ mg/m}^2$ から約 $600\text{ mg/m}^2$ となるように作製する点を除いて実施例1と同様の操作を行い、経皮吸収型製剤を作製した。

(実施例3)

実施例1の薬物貯蔵層の作製を以下のとおり行った。まず精製水100重量部に賦形剤として可溶性デンプン4重量部を溶解させ、ついでニコランジル20重量部を添加し、ここにエタノール300重量部を加え攪拌した。この液をポリエチレンテレフタレートフィルム上に均一に塗布し、110℃の乾燥機中にて3分間乾燥させ薬物貯蔵層とした。この操作を除いて実施例1と同様の操作を行い、ニコランジルの含有量が約 $300\text{ mg/m}^2$ となるように経皮吸収型製剤を作製した。

【0019】

(実施例4)

実施例1において使用したニコランジルの代わりに、塩酸エペリゾンを使用する点を除いて実施例1と同様の操作を行い、塩酸エペリゾンの含有量が約300

$\text{mg}/\text{m}^2$ となるように経皮吸収型製剤を作製した。

(実施例 5)

実施例 1 において使用したニコランジルの代わりに、塩酸ドパミンを使用する点を除いて実施例 1 と同様の操作を行い、塩酸ドパミンの含有量が約  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ となるように経皮吸収型製剤を作製した。

【0020】

(実施例 6)

実施例 1 の薬物貯蔵層の作製を以下のとおり行った。ニコランジル 20 重量部と賦形剤として可溶性デンプン 80 重量部を混合、分散させ、これを透過制御膜上に均一に塗布した。この操作を除いて実施例 1 と同様の操作を行い、ニコランジルの含有量が約  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ となるような経皮吸収型製剤を作製した。

【0021】

(比較例 1)

アクリル系粘着剤 (PE-300、日本カーバイド工業製) 100 重量部に対し、架橋剤 (CK-101、日本カーバイド工業製) 4.0 重量部、さらにニコランジルを 0.27 重量部添加し、前記全重量に対する固形重量%が 40 重量%となるように酢酸エチルを添加し、ディスパーにて十分に攪拌し均一溶液を調製した。この溶液を厚さ  $38 \mu\text{m}$  のポリエチレンテレフタレートフィルムからなる剥離フィルム上に均一に塗布し、 $80^\circ\text{C}$  の乾燥機中にて 4 分間乾燥させて、塗布量が  $50 \text{ g}/\text{m}^2$ 、ニコランジルの含有量が約  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ となるように粘着剤層を形成した。ついで、厚さ  $50 \mu\text{m}$  のポリエチレンテレフタレートフィルムを貼合し、経皮吸収型製剤を作製した。

【0022】

(比較例 2)

比較例 1 において使用したニコランジルの代わりに、塩酸エペリゾンを使用する点を除いて比較例 1 と同様の操作を行い、塩酸エペリゾンの含有量が約  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ となるように経皮吸収型製剤を作製した。

(比較例 3)

比較例 1 において使用したニコランジルの代わりに、塩酸ドパミンを使用する

点を除いて比較例 1 と同様の操作を行い、塩酸ドパミンの含有量が約 300 mg/m<sup>2</sup>となるように経皮吸収型製剤を作製した。

## 【0023】

## (試験例 1)

実施例 1～6 及び比較例 1～3 で得られた以下の表 1 に示す組成を有する経皮吸収型製剤を 25 mm×150 mm に裁断しアルミニウム包材にて包装し、実施例 1～3、6 及び比較例 1 に関しては 23℃ の恒温槽（湿度 65%）にて 8 週間、実施例 4、5 比較例 2、3 に関しては 40℃ の恒温槽（ドライ）にて 7 日間保存し、製剤中の薬物残存量を HPLC で定量した。経時安定性試験の結果を表 2 に示す。

## 【0024】

【表 1】

	実施例						比較例		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3
透過制御膜 賦形剤	○	○	○ ○	○	○	○ ○			
薬剤貯蔵層含有成分 ニコランジル 塩酸エベリゾン 塩酸ドパミン	1	2	1	1	1	1	1	1	1

(重量比)

【0025】

【表 2】

		薬物残存率 (%)	
		4 0℃×7 日間	2 3℃×8 週間
実施例	1	—	9 9 . 2 7
	2	—	9 8 . 7 8
	3	—	9 9 . 0 1
	4	9 9 . 9 0	—
	5	9 9 . 8 9	—
	6	—	9 9 . 3 0
比較例	1	—	1 2 . 2 4
	2	8 4 . 3 0	—
	3	7 9 . 9 5	—

【0026】

【発明の効果】

本発明によれば、使用方法及び製造方法が簡便で、更には保存時においては薬物の分解・劣化を抑制して薬物は安定に保存され、製剤適用時に薬物が粘着剤層および皮膚へ移行し経皮吸収させうる経皮吸収型製剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の経皮吸収型製剤の断面図である。

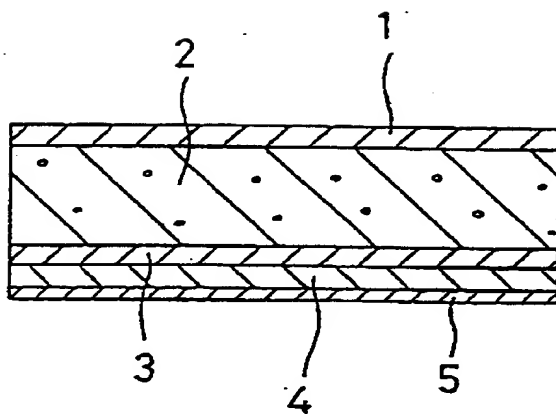
【符号の説明】

- 1 … 支持体
- 2 … 薬物貯蔵層
- 3 … 透過制御膜
- 4 … 粘着剤層
- 5 … 剥離材

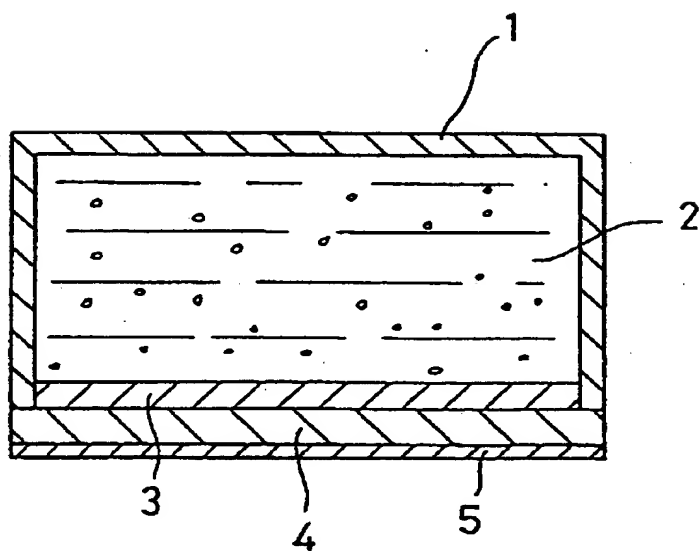
【書類名】 図面

【図 1】

(A)



(B)



【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 支持体、薬物貯蔵層、透過制御膜、粘着剤層及び剥離材からなる経皮吸収型製剤であって、前記透過制御膜が該製剤の適用時に皮膚から揮散する水分により可塑化されることを特徴とする経皮吸収型製剤である。

【効果】 使用方法及び製造方法が簡便で、更には、薬物が粘着剤層中で不安定な化合物である場合でも、保存時には薬物の分解、劣化を抑制して薬物が安定に保存され、製剤適用時に薬物が粘着剤層及び皮膚へ移行し経皮吸収させる経皮吸収型製剤を提供することができる。

【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届  
【提出日】 平成12年 2月14日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
    【出願番号】 平成11年特許願第165693号  
【承継人】  
    【識別番号】 391031247  
    【氏名又は名称】 東光薬品工業株式会社  
    【代表者】 小林 晃二  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100091096  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 平 木 祐 輔  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100096183  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 石 井 貞 次  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100101904  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 島村 直己  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 015244  
    【納付金額】 4,600円  
【プルーフの要否】 要



認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第165693号
受付番号	50000161316
書類名	出願人名義変更届
担当官	小菅 博 2143
作成日	平成12年 3月31日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

【識別番号】	391031247
【住所又は居所】	東京都足立区新田3丁目8番19号
【氏名又は名称】	東光薬品工業株式会社

【承継人代理人】

申請人

【識別番号】	100091096
【住所又は居所】	東京都港区虎ノ門1丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階平木国際特許事務所

【氏名又は名称】	平木 祐輔
----------	-------

【承継人代理人】

【識別番号】	100096183
【住所又は居所】	東京都港区虎ノ門1丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階平木国際特許事務所

【氏名又は名称】	石井 貞次
----------	-------

【承継人代理人】

【識別番号】	100101904
【住所又は居所】	埼玉県大宮市桜木町2丁目327番地 島村特許事務所

【氏名又は名称】	島村 直己
----------	-------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000102980]

1. 変更年月日 1990年 8月13日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都板橋区本町23番23号  
氏 名 リンテック株式会社

---

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号                    [392023511]

1. 変更年月日            1992年   7月20日

  [変更理由]            新規登録

    住 所            東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号

    氏 名            株式会社ティ・ティ・エス技術研究所

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [391031247]

1. 変更年月日 1991年 3月28日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都足立区新田3丁目8番19号  
氏 名 東光薬品工業株式会社

---